

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. R. Frey)

**Vergleichende Untersuchungen über
Halothan-Anaesthesie und
Neurolept-Analgesie und ihre Wirkung
auf die Leberfunktion**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Dr. med. et. cand. med. dent. Wolfgang Gruh
aus Leer/Ostfriesland

Mainz 1972

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr.R.Frey)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER HALOTHAN-
ANAESTHESIE UND NEUROLEPT-ANALGESIE UND IHRE WIRKUNG
AUF DIE LEBERFUNKTION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Dr.med.et.cand.med.dent. WOLFGANG GRUH
aus Leer/Ostfriesland

Mainz 1972

Fachbereichs-Dekan: Professor Dr. R. Wolf

Referent: Professor Dr. R. Frey

Korreferent: Professor Dr. Dr. O. Herfert



Meiner Frau Evelyn und meiner
Tochter Evelyn Bettina gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
Kurzer geschichtlicher Überblick und Hinweis auf das Problem der Arbeit	
II. Beobachtungen aus der Literatur über Halothan und Neurolept-Analgesie unter besonderer Be- rücksichtigung der Wirkung auf die Leberfunktion	3
1. Halothan-Anaesthesie	3
2. Neurolept-Analgesie	10
III. Eigene Untersuchungen über die vergleichende Wirkung der Halothannarkose und der Neurolept- Analgesie auf die Leberfunktion	16
1. Krankengut	16
2. Narkoseverfahren	19
3. Methodik	20
4. Untersuchungsergebnisse aus Halothannar- kose und Neurolept-Analgesie	25
IV. Diskussion	34
V. Zusammenfassung	40
VI. Literaturverzeichnis	41
VII. Abbildungen und Tabellen	49

I. EINLEITUNG

KURZER GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK UND HINWEIS AUF DAS PROBLEM DER ARBEIT.

Schon seit Jahrtausenden findet man die Versuche, eine Schmerzlosigkeit zu erzeugen. So wird schon bei den Griechen das Bestreben beschrieben, psychische und physische Schmerzen durch narkotische Tränke zu bekämpfen. Die schmerzwirksamen Drogen wurden als Extrakte aus speziellen Pflanzen gewonnen, ohne daß jedoch der genaue Wirkungsmechanismus bekannt war.

Diese schon im Altertum bekannte Schmerzlinderung wurde Ende des 18./ Anfang des 19. Jahrhunderts erstmals zu heilbringenderen Zwecken angewandt, als 1799 der Vorschlag des Wissenschaftlers H. DAVY erfolgte, z.B. Lachgas zur Schmerzbekämpfung zu verwenden. Die erste eindrucksvolle Handlung erfolgte jedoch erst am 16. Oktober 1846 durch den Zahnarzt W.T.G. MORTON, der die erste Narkose durch Einatmen von Ätherdämpfen durchführte (20).

Die Forschung über die pharmakologische und physiologische Wirkungsweise der Drogen, die weitere Entdeckung verschiedener Narkosemittel, -Techniken und -Apparate, entwickelte sich sehr bald in der Lehre der Anaesthesiologie zu einer eigenen Wissenschaft. Ihre Hauptziele bestehen darin, dem Patienten als Nutzen zu dienen, indem zur Erzielung günstiger und schonender Operationsbedingungen eine gesteuerte und kombinierte Narkose durchgeführt werden kann, mit den Aufgaben der Schmerzlosigkeit (Analgesie), Bewußtseinsausschaltung (Amnesie), Muskeler schlaffung und Ausschaltung vegetativer Reaktionen. So konnte durch die Kombination der ver-

schiedener Narkotika nun die Dosis des einzelnen Mittels und dadurch die Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert werden.

Bei der Kombination werden dabei diese Teilwirkungen aufgeteilt auf die verschiedenen Pharmaka in folgender Weise:

Analgesieerzeugung durch Analgetika, z.B. Opiate
Amnesie durch Hypnotika, z.B. Barbiturate, Inhalationsnarkotika (Halothan, etc.)
Muskelerschlaffung durch Relaxantien, z.B. der Curaregruppe
Vegetative Reaktionen durch Vagolytika, Sympatholytika, Neuroleptika, Neuroplegika etc.

Die Nutzen und Vorteile der einzelnen Anaesthetika werden jedoch sehr widersprüchlich beurteilt, und häufig sollen die Nebenwirkungen die positiven Effekte überwiegen.

So besteht zur Zeit neben den Wirkungen auf Herz, Kreislauf, Niere und Atmung besonders großes Interesse für das Problem der Lebertoxizität in Bezug auf die verschiedenen Anaesthesieverfahren.

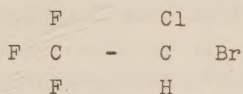
Die folgende Arbeit soll deshalb dazu dienen, dieses Problem der Hepatotoxizität aufzugreifen und einen Überblick und eine Auswertung der Ergebnisse aus der Literatur und aus eigenen Untersuchungen zu geben, unter besonderer Berücksichtigung der Anaesthesieverfahren, die sich in den letzten Jahren im Institut für Anaesthesiologie der Universitätskliniken Mainz bewährt haben:

1. Die Halothan-Narkose als Allgemeinanaesthesie
2. Die Neurolept-Analgesie als Narkose der Alters- und Risikofälle.

II. BEOBACHTUNGEN AUS DER LITERATUR ÜBER HALOTHAN- ANAESTHESIE UND NEUROLEPT-ANALGESIE UNTER BESON- DERER BERÜCKSICHTIGUNG DER WIRKUNG AUF DIE LE- BERFUNKTION.

1. H a l o t h a n - A n a e s t h e s i e

Das Inhalationsnarkotikum Halothan, das 1951 von Suckling entwickelt und nach ausgedehnter Erprobung 1956 von Raventos und Johnstone (51) klinisch eingeführt wurde, zeigt die chemische Struktur des 2 Brom - 2 Chlor-, 1,1,1 Trifluor - Äthan.



Es handelt sich bei dem Anaesthetikum um eine stabile, leicht steuerbare und gut wirksame Substanz von angenehmem Geruch, die bei Konzentrationen bis 3 Vol% in Mischung mit Sauerstoff und Lachgas nicht brennbar und nicht explosibel ist. Die Wirksamkeit entspricht etwa 4 x der von Äther und 2 x der von Chloroform bei doppelter therapeutischer Breite (4).

Bei der Narkose wird eine schnelle, excitationslose Einleitung erreicht bei weiterem gleichmäßigen und ruhigen Narkoseverlauf und schnellem postnarkotischen Erwachen. Postoperative Übelkeit und Erbrechen werden fast nie beobachtet.

Als Nebeneffekt tritt eine zentrale Atemdepression mit Einschränkung der Spontanatmung und Verminderung des Atemminutenvolumens auf, der aber durch eine kontrol-

lierte und assistierte Beatmung gut überbrückt werden kann. Ferner wird eventuell ein leichter Blutdruckabfall durch Vasodilatation mit Frequenzverminderung bemerkt, der am ehesten als ganglioplegische Wirkung bewertet werden dürfte.

Bei therapeutischer Dosierung verhält sich Halothan - insbesondere in seiner Wirkung auf parenchymatöse Organe - relativ atoxisch, erst bei Dosen über 4 Vol% werden toxische, irreversible Schäden beschrieben (4, 22, 49).

Im letzten Jahrzehnt wurden jedoch mehrfach Berichte in der Weltliteratur veröffentlicht über Organschädigungen, insbesondere der Leber, die in Form von leichterem Ikterus bis zur massiven Lebernekrose mit Todesfolge im Anschluß an eine Halothannarkose aufgetreten seien (1, 7, 9, 12, 23, 25, 26, 36, 42, 46, 54, 57). Kein Autor konnte aber mit Sicherheit die Leberschädigung ausschließlich auf das Halothan zurückführen, der Verdacht wurde meist nur mangels ausreichender anderer Ursache erhoben, ein sicherer Beweis der Hepatotoxizität des Halothans konnte jedoch nie erbracht werden.

Diese Schwierigkeit wird auch weiterhin solange bestehen bleiben, bis sich ein spezifischer Routinetest finden wird, zum Nachweis der "Halothanhepatitis" und das beschriebene Vorkommen einer Halothan induzierten Lebernekrose wird immer höher sein, als das aktuelle Vorliegen (8).

Klinisch zeigte sich dabei meist ein Bild mit Erscheinungen wie Schüttelfrost, Fieber, Inappetenz,

Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Hepatomegalie, Ikterus und Laborveränderungen wie z.B. Transaminasen- und Bilirubinanstieg (23), histologisch waren Leberveränderungen von leichter Verfettung bis zur völligen Zellnekrose nachweisbar (19, 23, 28, 47, 57).

Sehr oft entsprach das Bild dem einer Virus- oder Drogenhepatitis (1, 7, 8, 9, 34, 46, 50, 54, 57). MARX (34) erwähnt sogar, daß in Ländern mit einer geringen Hepatitisrate auch weniger postoperative und postnarkotische Leberfunktionsstörungen auftraten. Ferner wird ein vermehrtes Auftreten diskutiert nach wiederholten Halothannarkosen (23, 25, 28, 54, 57) und Lebererschädigungen (34, 37, 42, 50, 48, 57).

Aufgrund dieser gravierenden Feststellungen wurden eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, teils im Tierexperiment, teils in Direktuntersuchungen an Patienten, teils als statistische Zusammenstellung aus einer großen Reihe von Krankengeschichten, Narkoseprotokolle und Autopsieberichten.

Im Tierexperiment zeigte sich folgendes Bild: BREITFELLNER et Al.(4) widerlegten einen direkt hepatotoxischen Effekt, indem sie an 12 Meerschweinchen unter Lachgas-Sauerstoff-Halothan-Narkose in Spontanatmung die Auswirkung auf die Leber studierten. Sie fanden bei enzymhistiochemischen Untersuchungen keine irreversiblen Störungen des fermentativ gesteuerten Zellstoffwechsels, elektronenmikroskopisch zeigten sich physiologische Befunde, lediglich bei gezielter Hypoxie konnte eine reversible Zellschädigung beobachtet werden, so daß die Möglichkeit einer Dekompensation bei

latentem Leberschaden durch eine indirekte Noxe in Frage gestellt wurde.

HARTUNG und Mitarbeiter (19) untersuchten die Leberfunktion durch Bestimmung der Elektrophorese und Transaminasen im Herzblut bei 30 intakten und 30 splenektomierten Ratten nach mehrmaliger und hoher Halothangabe und fanden - außer einer anfänglichen, leichten, bei nur sehr wenigen Tieren auftretenden geringfügigen und passageren herdförmigen Verfettung und Vermehrung der Kupfer'schen Sternzellen - ebenfalls keinen Hinweis auf einen Leberschaden, wobei auch besonders das Fehlen von Gamma-Globulin-Veränderungen gegen einen hepatozellulären Defekt spricht.

In Übereinstimmung mit Hartung (19) berichten PINTER und TEKES (38) in ähnlicher Versuchsanordnung an Ratten auch bei wiederholten und protrahierten Halothanexpositionen über keine wesentlichen funktionellen und morphologischen Alterationen der Leber, selbst bei künstlicher Obstruktion der Gallenwege verstärkt Halothan den Leberschaden nicht weiter.

RITTMAYER (41) beschreibt Versuche an Kaninchen, denen Halothan in steigender Dosierung über die Darmserosa in den Pfortaderkreislauf geleitet wird, ohne daß sich bei einmaliger oder wiederholter Halothanperfusion in histologischen Leberschnitten - sowohl bei gesunden als auch bei vorgeschädigten Organen - Licht- und elektronenmikroskopisch eine durch das Narkotikum bedingte Veränderung einstellte.

Im Gegensatz dazu beobachten SHORROW und Mitarbeiter (47) in Untersuchungen an 363 Ratten unter verschiede-

nen Anaesthetika (Äther, Chloroform, Halothan, Stickoxydul, Cyclopropan, Novocain) bei allen Narkotika histochemische Veränderungen der Leber, die sich etwa der Narkosetiefe und -Dauer proportional verhielten. Dabei ist jedoch zu bemerken, daß nach Verabreichung der o.g. Anaesthetika in klinischer Konzentration mit Sauerstoff nur passagere, leichtere Veränderungen auftraten, die nach spätestens 72 Stunden wieder abgeklungen waren, ferner waren die Leberveränderungen unter Halothan, Äther und Novocain bedeutend geringer ausgeprägt als z.B. unter Chloroform.

Interessant erscheint es auch, die Untersuchungen von REES (40) zu erwähnen, der Halothan einwirken ließ auf differenzierte menschliche Embryoleberzellkulturen, ohne dabei anschließend morphologische Veränderungen zu finden, während bei Vergleich mit Chloroform schnell eine fettige Degeneration mit völliger Zellnekrose auftrat.

Beim Menschen hat die klinische Erfahrung bei den meisten Autoren erwiesen (2, 4, 5, 16, 19, 22, 24, 37, 38, 48, 49, 51, 52), daß unter Verwendung von Halothannarkosen keinerlei hepatotoxischer Effekt zu registrieren war. BABIOR (1) referiert über 71 Vorkommnisse von postoperativer Lebernekrose, von denen jedoch 56 vaskulär durch protrahierten Schock oder Herzinsuffizienz, 3 durch Hepatitis, 12 nicht geklärt werden konnten und deshalb dem Halothan unterstellt wurden. Dabei zeigte sich morphologisch bei allen ein Bild, das dem einer Virushepatitis entsprach.

BUNKER (7) untersuchte etwa 10.000 Fälle, unter denen 82 x eine massive Leberzellnekrose beobachtet wurde,

115 x trat eine intermittierende, submassive Nekrose auf. Auch hier konnten die meisten Fälle wieder durch Anoxie und Schock erklärt werden, die wenigen ungeklärten Fälle demonstrierten gleichfalls das Bild einer Virus- oder Drogenhepatitis.

DAWSON (11) - und ähnlich auch SCHOLLER (46) - zeigten im Vergleich der Halothannarkose mit anderen Anaesthetika bei beiden Gruppen in gleichem Maße abnorme Leberfunktionstests in Bezug auf Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Elektrophorese und Leberbiopsie. DAWSON (11) hebt dabei die Notwendigkeit hervor, die oft übereilte Interpretation der halothaninduzierten Lebernekrose nicht uneingeschränkt und nicht als sicher beweisend zu übernehmen.

DE BACKER et Al. (12) findet bei Durchsicht von 20.232 Halothannarkosen nur einmal eine Lebernekrose, FREY (16) bei 10.000 Anaesthesien keine postoperativen Leberschäden, STOFFREGEN (49) widerlegt einen hepatotoxischen Effekt durch 10 Millionen unkomplizierte Narkosen und postnarkotische Verläufe, PICHLMAYR (37) findet in 12.000 Barbiturat-Lachgas-Halothan-Anaesthesien ebenfalls keine eindeutig auf das Halothan zurückzuführende Leberdysregulation. HARTUNG (19) bestätigt ähnliche Ergebnisse, indem er bei 64.000 Halothannarkosen - außer seltenen Vorkommnissen von flüchtigem, unerklärlichen Ikterus mit Bilirubinanstieg bis 10 mg% von wenigen Tagen Dauer - keinen tödlich verlaufenden Ikterus bemerken konnte.

Sehr ausgedehnte Statistiken wurden in der Nationalen Halothan Studie dargelegt (50). Aus 856.515 Allgemeinarkosen ergaben sich 16.840 Todesfälle, davon wurden

946 x Lebernekrosen vermutet, bei histologischer Prüfung konnten nur 82 Fälle verifiziert werden, die auch hier wieder erklärt wurden durch Schock, Infektion, Lebervorerkrankung. Nur bei 9 Individuen blieb der Causalzusammenhang ungeklärt.

JANSEN (28) kontrollierte 2095 Sektionsprotokolle an der Universität Heidelberg, von diesen waren 219 Patienten postoperativ verstorben, 160 hatten vorher eine Halothannarkose, 6 x mehrere Halothanexpositionen, 59 andere Anaesthesien. In 38 Fällen wurde ein akuter Leberschaden beobachtet, dabei bei 27 Personen nach vorheriger Halothangabe. Als Ursachen ergaben sich für den Leberschaden jedoch wiederum bei 11 Patienten ein protrahierter Schock, in 20 Fällen verschiedene andere Noxen wie Peritonitis, intraabdominaler Abszess, Pankreatitis, Diabetes mellitus etc. Nur 4 x fand sich keine Erklärung, so daß auch hier die Möglichkeit einer hepatotoxischen Halothanwirkung diskutiert wurde.

HÜGIN (23) referiert aus 10 Millionen Halothannarkosen über 25 Fälle von Lebernekrose, meist werden auch hier andere Ursachen gefunden wie Virushepatitis, Kreislaufinsuffizienz oder Annahme eines autoimmunologischen Vorganges in Form einer AG:AK Reaktion.

Das Problem einer Sensibilisierung bestimmter Individuen durch Halothan wurde immer wieder aufgegriffen (9, 23, 26, 28). Bemerkenswert erscheint hierbei der Report von CASCORBI (9), der über zweimaliges Auftreten von rezidivierenden Gelbsuchtschüben bei Anaesthesisten unter Halothannarkose berichtet. Bioptisch zeigte sich das Bild einer chronischen Hepatitis, die Untersuchungen des 3 H-Thymidineinbaues in Lymphocyten und anti-

mitochondrale Antikörper deuten auf den Sensibilisierungsprozess hin, wobei jedoch ungeklärt bleibt, wie Halothan einen Antigencharakter erhält.

HUGHES (26) konnte in Versuchen an 70 Meerschweinchen, von denen 50 Halothan erhielten, bei 7 Individuen eine histologisch gesicherte, beginnende Lebernekrose reproduzieren, die er gleichfalls auf eine Hypersensibilisierung zurückführte.

Zusammenfassend kann aus all diesen Arbeiten im Vergleich der Halothannarkosen mit anderen Allgemeinanaesthetika jedoch festgestellt werden, daß selbst, wenn Halothan in einigen Fällen für den Tod durch Lebernekrose verantwortlich gemacht wird, diese nur sehr minimal waren und im Vergleich Halothan eine viel größere Sicherheit gegenüber anderen Narkosemitteln zeigt (23, 37, 49, 50).

Außerdem sei noch einmal darauf hingewiesen, daß in keiner Arbeit ein sicherer Beweis der Hepatotoxizität zu erbringen war, ein sicherer Ausschluß war jedoch auch nicht zu erstellen.

2. Neurolept - Analgesie

Die Neurolept-Analgesie ist, wie schon der Name betont, keine eigentliche Anaesthesie mit Schlafzustand. Es handelt sich vielmehr um einen Zustand psychischer Indifferenz, motorischer Ruhe und neurovegetativer Dämpfung, einen Zustand, der in der Psychiatrie als "Mineralisation" bezeichnet wird (14).

Dieses spezielle Narkoseverfahren wurde 1959 von DE CASTRO und MUNDELEER (14) eingeführt und beinhaltet die gleichzeitige Verabreichung eines Analgetikums und eines Neuroleptikums und hat sich besonders als Narkoseverfahren der Risikopatienten und des Greisenalters bewährt. Dabei werden zur Analgesie Morphine oder Analoga verwandt, deren Vorteile in folgenden Punkten zusammenzufassen sind:

1. geringe allgemeine Toxizität (13, 14, 43, 53)
2. großer Sicherheitsbereich (13, 14, 43, 53)
3. gute Reversibilität und gute Steuerbarkeit (6, 14, 43, 53)
4. günstige Herz- und Kreislaufverhältnisse bei gleichzeitig wirksamen Schockschutz (15, 21, 27, 29, 30, 32, 33, 44, 53)
5. schnelle Wiederherstellung nach der Narkose
6. selten - bei zu schneller Verabreichung Nebeneffekte wie Erythem, Nausea, Schwindel, Transpiration, Hypothermie und spastische Symptome (6, 10, 14, 21, 29)
7. gute Antagonisierbarkeit durch entsprechende Antidote

Als Auswirkung auf die Organsysteme kann in Bezug auf die Herz- und Kreislauffunktion evtl. eine leichte Bradycardie erzeugt werden (14, 21, 29), bei Narkoseein- und -ausleitung muß die Möglichkeit eines Bronchospasmus in Erwägung gezogen werden, bei Überdosierung kann evtl. ein Spasmus im Bereich der Darm- oder Harnwege auftreten (14).

Als Nachteile sind zu bewerten das Auftreten einer Atemdepression (6, 10, 14, 21, 29, 33, 35), die durch assistierte Beatmung jedoch gut reguliert und kontrolliert werden kann. Ferner besteht ein emetischer Effekt

der Analgetika, der jedoch durch die gleichzeitige Gabe von Neuroleptika gut unterdrückt wird (14, 33).

Zur neurovegetativen Dämpfung werden Neuroleptika verwandt, z.B. Butyrophenone, die ihrerseits auch eine große Reihe von Vorteilen aufweisen:

1. geringe Toxizität
2. große Sicherheitsbreite
3. intensive psychische und motorische Sedierung
4. schnelle, kurze, reversible Wirkung
5. Fehlen neurodysleptischer Symptome und große vegetative Stabilität
6. intensive Antischockwirkung
7. wirksamer antiemetischer Effekt
8. gute Potenzierung und Synergie mit Muskelrelaxantien und Analgetika (14, 21, 29, 33, 53)

Als Nebenwirkungen werden von einzelnen Autoren extrapyramidale Störungen beschrieben (14, 21, 29).

Über die allgemeine geringe Toxizität und große Sicherheit der Neuroleptanalgesie sind sich fast alle Autoren einig, über die spezielle Auswirkung auf die Leberfunktion gibt es jedoch nur relativ wenige Aussagen, die aber insgesamt einen hepatotoxischen Effekt diesen Narkoseverfahren nicht nachweisen können und in vielen Untersuchungen widerlegen.

DE CASTRO und MUNDELEER (14) erprobten die Neuroleptanalgesie in Kombination von Phenoperidin und Haloperidol in 8000 Anaesthesien und fanden bei klinischer Dosierung als einzige Nebenwirkung eine Atemdepression, sonst keine weiteren Organstörungen.

BOGER und TORNETTA (3, 53) untersuchten die Wirkung auf die Leberfunktion in Kombination von Fentanyl und Dehydrobenzperidol unter gleichzeitiger Lachgas-Anaesthesie an 95 Patienten mit höherem chirurgischen Operationsrisiko. Bestimmt wurden Bilirubin, Total-Cholesterin, Quick Wert, alkalische Phosphatase, SGOT, SGPT, ICDH, Bromsulphaleinretention, Serum-Vit. B12 und Thymol Test. Es konnte insgesamt keine Leberbeeinflussung eruiert werden. Eventuell auftretende, vereinzelte Alterationen waren zurückzuführen auf verschiedene andere Faktoren, wie z.B. Krankheitszustand des Patienten, Stress durch operatives Vorgehen, Hämorrhagien, Kreislaufstörungen während des operativen Eingriffes und dadurch bedingte Gewebsanoxie.

DOBKIN und Mitarbeiter (15) stellten Beobachtungen an 60 Patienten aus der Abdominalchirurgie an und sahen außer eines minimalen, passageren Fermentanstieges bei weniger als der Hälfte der Patienten ebenfalls keine wesentlichen weiteren Nebeneffekte.

GÜRTNER (18) konnte bei Untersuchungen über die Leberbelastung unter Neurolept-Analgesie außer einer ganz geringfügigen Aktivitätsbeeinträchtigung der Diphosphopyridinnucleotid- und Triphosphopyridinnucleotid Diaphorase sowie der Cytochromoxydase weder morphologisch noch histochemisch einen toxischen Einfluß auf die Leberzelle feststellen.

SCHELLENBERGER (43) berichtet, daß klinische Untersuchungen (Benzoylcholinesterase, etwa der Bromsulphaleinretention entsprechend) an gesunden, freiwilligen Versuchspersonen mit Droperidol und Fentanyl ge-

gen eine Störung der Leberfunktion sprechen. Der Aktivitätsabfall der Benzoylcholinesterase im Serum wird erklärt durch eine direkte Hemmwirkung von Droperidol und Fentanyl auf die Cholinesterase und eine direkte Wirkung über den Kreislauf durch Hemmung der Alpha-Rezeptoren. Eine direkte toxische Wirkung wird für unwahrscheinlich gehalten.

Im Tierversuch an Ratten waren weder makroskopisch noch mikroskopisch krankhafte Befunde zu erheben. Verfettung, Leberzellnekrosen oder Glycogenverarmung wurden nicht wie nach vielen anderen Anaesthetika beobachtet. Lediglich die Beeinträchtigung der Diphosphopyridin- und Triphosphopyridinnucleotid Diaphorase sowie der Cytochromoxydase nach Neurolept-Analgesie im Tierexperiment blieb noch unklar.

Nach SCHELLENBERGER (44) konnten bei Verwendung von Neurolept-Analgesie an 193 Patienten mit durch bekannte Lebererkrankung erhöhten Op.Risikos, außer den durch das Grundleiden bedingten Veränderungen, keine weiteren Störungen der Leberfunktion ermittelt werden:

KANIAK (30) - in ähnlichen Untersuchungen auch LUCZIAK (32) - der besonders die Neurolept-Analgesie im Rahmen der Schockbehandlung des Myocardinfarktes studiert, konnte unter Dehydrobenzperidol und Fentanyl ebenfalls keine störende Wirkung auf die Leberfunktion verzeichnen.

MADJIDI (33) referiert über Neurolept-Analgesie Anwendung an der Mainzer Universität und findet auch hier keine Beeinflussung oder Verschlechterung der Leberfunktion.

FREY (17) empfiehlt sogar auf Anfrage nach dem Narkoseverfahren der Wahl bei bekannter Lebererkrankung die Verwendung einer Neurolept-Analgesie mit Fentanyl und Dehydrobenzperidol, evtl. Lachgas-O₂, da sich diese Anaesthesieform mit Erfolg bei allen Patienten mit Lebererschädigung gut bewährt habe.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VERGLEICHENDE WIRKUNG DER HALOTHAN-NARKOSE UND DER NEUROLEPT- ANALGESIE AUF DIE LEBERFUNKTION.

Unter dem Eindruck der literarischen Ausführungen über die immer wieder beobachteten und beschriebenen Fälle von "Halothan-Hepatitis" bis zum Exitus durch Leberzellnekrose möchten wir uns ein eigenes Urteil bilden über die Möglichkeit einer halothaninduzierten Leberschädigung und führten an einem Patientengut Untersuchungen durch mit diesem Narkoseverfahren. Vergleichend stellten wir eine andere Anaesthesieform gegenüber, die sich besonders bei Risikopatienten bewährt hat, und von der bisher keine hepatotoxischen Effekte bekannt wurden, die Neurolept Analgesie.

1. K r a n k e n g u t :

Untersucht wurden 47 Patienten, 31 männliche und 16 weibliche Individuen, im Alter zwischen 18 und 91 Jahren, die am Vortage vor der Operation einer eingehenden klinischen Kontrolle unterzogen wurden. Bis auf 3 Fälle von anamnestischer bekannter Lebererkrankung (1 x epidemische Hepatitis vor 10 Jahren, 1 x chronische Hepatitis, 1 x Cholecystektomie), die als Kontrollpersonen für Lebererkrankungen dienten, wurden keine weiteren Hepatopathien bekannt, noch konnte durch praeoperative Labordiagnostik der Hinweis auf eine bestehende, akute Lebererkrankung gewonnen werden.

Die Patienten unterzogen sich operativen Eingriffen wie Strumektomien, Fisteloperationen, Herniotomien, Thrombektomien, und Extremitätenoperationen wie Knochennagelungen, Synovektomien, Gelenkprothesen, Neu-

Alter	Halothan-Narkose		Neurolept Analgesie		Summe
Jahre	Geschlecht		Geschlecht		
	♀	♂	♀	♂	
< 30	1	9	3	5	18
31 - 50	5	3	2	4	14
50 - 91	1	6	4	4	15
Summe	7	18	9	13	47

Tab. 1 Aufgliederung der beiden Narkoseverfahren
- Halothananaesthesie und Neuroleptanalgesie -
nach Alter der Patienten

rolysen und Nerventransplantationen, Osteotomien, Sequestrotomien etc., die oft in Blutleere durchgeführt wurden.

Oberbaucheingriffe wurden bei dieser Untersuchungsreihe ausgeklammert, um ein direktes Lebertrauma oder eine Stresssituation und dadurch eventuell entstehende pathologische Laborbefunde auszuschalten.

Aus jeder Gruppe der noch später genannten Anaesthesieformen unterzog sich eine Person wiederholten Narkosen.

Art des operativen Eingriffes	Halothan	Neurolept	Summe
Synovektomien	3	3	6
Extremitäten Operationen (Nagelung, Osteotomie, Sequestrotomie)	7	8	15
Gelenkplastiken		4	4
Nerventransplantate u. Nervenverlagerungen u. Neurolysen	2	1	3
Gefäßoperationen (Varicen u. Thrombektomien)	1	2	3
Herniotomien	3	2	5
Fisteloperationen	1	1	2
Orchektomie		1	1
Batteriewechsel		1	1
Strumektomie	6		6
Halslipom	1		1
Hautplastik	2		2
Summe	26	23	49

Tab. 2 Aufgliederung der beiden Narkoseverfahren
 - Halothananaesthesie und Neuroleptanalgesie -
 nach Art des operativen Eingriffes

2. Narkoseverfahren

Die Praemedikation wurde meist nach einem konstanten Schema mit individuell dosierter Gabe von Atropin, Dolantin und Atosil etwa 30 Minuten vor der Operation durchgeführt. Dann erfolgte im Allgemeinen die Narkoseeinleitung mit Trapanal (250 - 500 mg) und die Intubation unter Succinylcholin (100 mg). War eine weitere Muskelrelaxation erwünscht, so wurde sie mit Methylcurare oder Pancuroniumbromid unterhalten. Entsprechend erfolgte eine kontrollierte und assistierte Beatmung.

Stellte sich unter der Narkose ein Pulsfrequenzabfall ein, so wurde zur Verbesserung der Herzleistung und Kompensation Atropin verabreicht. Ferner erhielten die Patienten eine Standard-Infusion von Sterofundin oder Tutofusin, der bei Bedarf über einen Bypass weitere Medikamente, Plasmaexpander oder Bluttransfusionen zugeleitet werden konnten. Dabei wurde wegen der Gefahr der eventuellen Alteration der Leberwerte durch Fremdblutkonserven jedoch möglichst von Bluttransfusionen abgesehen.

Zur Unterhaltung der Anaesthesie wurden folgende zwei Verfahren gewählt:

Eine HALOTHAN-Narkose erhielten 25 Patienten unter gleichzeitiger Verabreichung eines Lachgas-Sauerstoff-Gemisches im Verhältnis 2 : 1, im halbgeschlossenen System. Die Narkose wurde meist unterhalten mit 1,0 bis 1,5 Vol% Halothan und dann langsam ausgeschlichen über 0,7 - 0,5 - 0,3 und 0,0 Vol%. Die Narkosedauer betrug 10 bis 220 Minuten.

Einer NEUROLEPT-Analgesie unterzogen sich 22 Patienten, wobei als Analgetikum Fentanyl, als Neuroleptikum Dehydrobenzperidol gewählt wurde. Die Analgesie wurde oft in eine Anaesthesie übergeführt durch gleichzeitige Gabe von Lachgas:Sauerstoff, wobei die Dosierung der Pharmaka entsprechend der Art des Eingriffes und der Operationsdauer erfolgte, bei Erfordernis anschließende Antagonisierung durch Lofran. Die Anaesthesiedauer betrug hier 25 bis 190 Minuten.

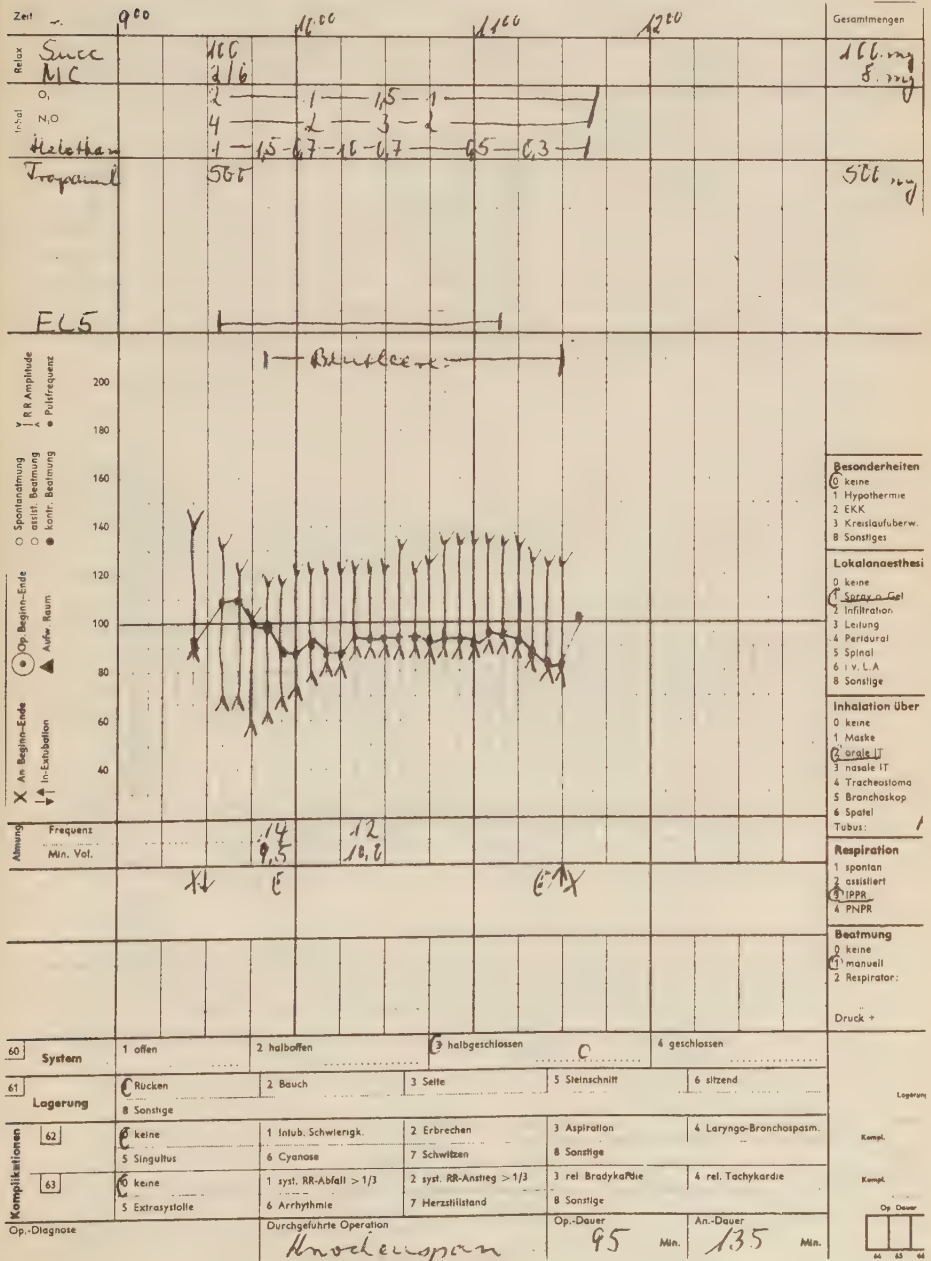
3. M e t h o d i k

Die Auswirkung der Narkosen auf die Leberfunktion wurde an Hand verschiedener Serumreaktionen überprüft, wobei die Blutentnahme durch Punktion der Vena cubiti erfolgte und zwar jeweils praeoperativ, am ersten, vierten und siebten postoperativen Tag, soweit bei längerem Klinikaufenthalt möglich auch am zehnten postoperativen Tag.

Entnommen wurden 20 ml Blut für Fermente, Hämoglobin, Serumelektrophorese, alkalische Phosphatase, 5 ml Citrat-Blut für Prothrombin und ein bis zwei Hämatokrit-Röhrchen.

Die Blutentnahmen und Untersuchungen erfolgten prae- und postoperativ durch dieselbe Person unter denselben Bedingungen. Ferner wurde versucht, mögliche Fehlerquellen oder abweichende Befunde der Labor Diagnostik zu reduzieren, indem alle Labortests durch dasselbe Team durchgeführt wurden.

Abb. 1 Beispiel eines Narkoseprotokollauszuges mit Anaesthesieverlauf für eine Halothannarkose





Bestimmt wurden folgende Serumreaktionen:

1. ENZYME: Wegen der unterschiedlichen Leberspezifität wurden mehrere Fermente überprüft nach den Bestimmungsmethoden von Boehringer Mannheim (Mono-Test).

Die GLUTAMAT-OXALACETAT-TRANSAMINASE (GOT), deren Normalwert bis 12 mU/ml bei 25°C beträgt, ist relativ leberunspezifisch, da sie neben der Leber auch in Herz- und Skelettmuskel, Niere, Gehirn und Erythrocyten vorkommt. Bei Zellschädigung erfolgt die Freisetzung erst aus der Skelett- und Herzmuskulatur, dann aus der Leber.

Die GLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE (GPT) findet sich vornehmlich in der Leber, aber auch in Skelett- und Herzmuskel. Sie ist im Gegensatz zur GOT nur extramitochondrial im Cytoplasma enthalten und leberspezifischer (Normalwert bis 12 mU/ml).

Die GLUTAMAT-DEHYDROGENASE (GLDH) ist besonders geeignet zur Differenzierung des hepatischen Ikterus und zur Abschätzung der Leberzellnekrose, da sich dieses Enzym hauptsächlich in der Leber und zwar ausschließlich in den Mitochondrien befindet, nur in ganz geringem Ausmaß in Niere und Gehirn. Beim Untergang der Leberzelle kommt es zum Anstieg der GLDH Aktivität, deren Normwert bis 0,9 mU/ml bei 25°C betragen darf.

2. ALKALISCHE PHOSPHATASE: Zur Bestimmung der Aktivität wurde ebenfalls das Verfahren nach Boehringer gewählt, in Form der Farb-Test-Methode. Die Mes-

sung erfolgte bei 405 nm, bzw. 400 bis 420 nm, wobei der Normwert mit 20 bis 48 mU/ml bei 37°C festzusetzen wäre.

3. PROTHROMBIN: Die sog. "Prothrombin-Zeit" oder "Thromboplastin-Zeit" wird nach QUICK mit 100 % (75 bis 120 %) benormt.

4. SERUMELEKTROPHORESE: Die elektrophoretische Trennung der Serumproteine wird in Form der "Zonen-Elektrophorese" auch "Papier-Elektrophorese" vorgenommen und zeigt folgende Normwerte:

Albumine: 60 %

α 1 Globuline: 4 %

α 2 Globuline: 8 %

β Globuline: 12 %

γ Globuline: 16 %

5. HÄMATOKRIT: Bestimmt wurde der venöse Hämatokrit Wert, der etwas niedriger anzusetzen ist als der arterielle Wert. Die Messung fand statt nach dem Verfahren nach STRUMIA, wobei die Normalwerte mit 40 bis 48 % beim Mann, 36 bis 42 % bei der Frau festgesetzt sind.

6. HÄMOGLOBINBESTIMMUNG nach der Methode von SAHLI mit Normwerten von 14,8 g Hb/100 ml gleich 14,8 g %.

Ferner wurden praeoperativ Körpergewicht, Körpergröße, Blutdruck und Pulsfrequenz ermittelt.

4. Untersuchungsergebnisse, Auswertung und Vergleiche aus Halothannarkose und Neurolept - Analgesie.

Nach Vergleich der praeoperativen und postoperativen Laborbefunde beider Narkoseverfahren konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen der Halothannarkose und der Neurolept-Analgesie, die mittels t-Test (56) verglichen wurden, festgestellt werden. Bei den enzymatischen, wie auch bei den Lebersynthesefunktionen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

	SGOT		SGOT		SGPT		SGPT	
	Diff.II-I		Diff.III-IV		Diff.II-I		Diff.III-IV	
	H	N	H	N	H	N	H	N
Mittelw.	3,411	1,473	-2,176	-1,034	-0,207	-1,600	0,192	1,021
t	0,876		0,919		0,937		0,766	

Abb. 3 Statistische Auswertung von GOT und GPT^r unter Halothananaesthesia und Neurolept-Analgesie nach dem t-Test.

EINZELBESPRECHUNG DER ERGEBNISSE:

GOT: Die GOT ist in Bezug auf ihr Vorkommen in den verschiedenen Körpergeweben noch nicht organspezifisch

differenzierbar.

Die GOT ergab von allen untersuchten Enzymen auch die höchsten postoperativen Werte, von denen einige die obere Normgrenze von 18 mU/ml, die als sicher pathologisch zu betrachten ist, überschritten.

Am ersten postoperativen Tag zeigten sich Werte, die bis zu 12 mU/ml über dem praeoperativen Befund lagen.

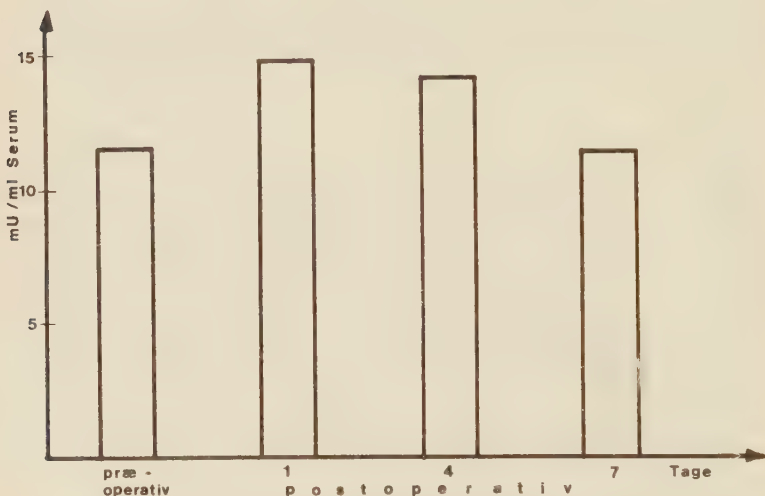


Abb. 4 Der Einfluß der Halothannarkose auf die GOT im Serum, praeoperativ, am ersten, vierten und siebten postoperativen Tag

Interessant ist dabei die Beobachtung, daß die höheren Werte (6 bis 12 mU/ml Steigerung) besonders bei den Extremitätenoperationen auftraten. Dabei ist zu

diskutieren, ob diese Erhöhung nicht durch Skelettmuskelkompression oder massiven Muskelzelluntergang hervorgerufen wird, da die Eingriffe meist in Blutleere erfolgten und durch die Stauung und den Eingriff selbst ein direktes Muskeltrauma entsteht und damit ein gleichzeitiger GOT-Anstieg verbunden ist. Dies scheint auch deshalb wahrscheinlich, weil die GOT-Werte in den meisten Fällen bei beiden Narkoseverfahren auch noch am vierten postoperativen Tag stärker erhöht waren, aber am siebten postoperativen Tag nahezu zu den praeoperativen Werten wieder abgefallen waren, allenfalls noch minimal über den Ausgangsbefunden lagen.

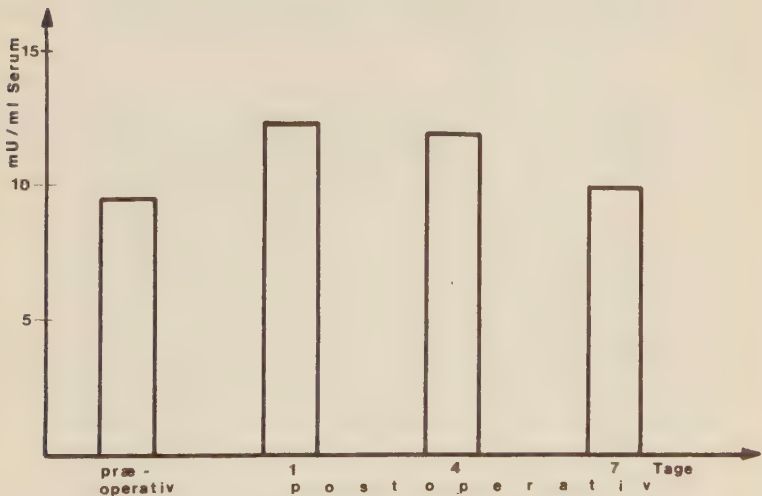


Abb. 5 Der Einfluß der Neurolept-Analgesie auf die GOT im Serum, praeoperativ, am ersten, vierten und siebten postoperativen Tag

Bei den anderen operativen Eingriffen waren die GOT-Werte zwar am postoperativen Tag ebenfalls leicht erhöht, aber am 4. und 7. Tag wieder auf die Ausgangswerte zurückgekehrt.

Man sollte deshalb berücksichtigen, daß die GOT bei der Beurteilung einer Leberschädigung sowohl bei Halothan als auch bei Neurolept-Analgesie als nicht zu aussagekräftig bewertet werden sollte, da hier eine Überlagerung durch Muskelfermente vorliegen kann.

GPT: Für die GPT ergab sich am ersten postoperativen Tag bei Halothannarkose ein leichter Anstieg, der aber fast immer noch im Normbereich lag. Nur in zwei Fällen waren die Werte auf 13,5 und 14,5 mU/ml angestiegen, also weit unter dem als sicher pathologisch geltenden Wert von 18 mU/ml. Diese leicht erhöhten Werte überdauerten in den meisten Fällen auch noch den vierten und siebten postoperativen Tag. Es zeigte sich kein sicherer Rückgang im Gegensatz zur GOT, die eine sprunghafte Rückkehr zum Ausgangswert demonstrierte.

Insgesamt ergab sich bei Betrachtung aller Fälle aber auch bei der GPT keine Signifikanz. In Betracht der beiden Fälle mit mäßigem Aktivitätsanstieg muß jedoch in Erwägung gezogen werden, daß bei der Untersuchung und Betrachtung eines umfassenderen Patientengutes sich eventuell einmal eine Signifikanz ergeben könnte.

Ein anderes Bild zeigte sich dagegen bei der Neurolept-Analgesie. Hier blieben die Werte in den

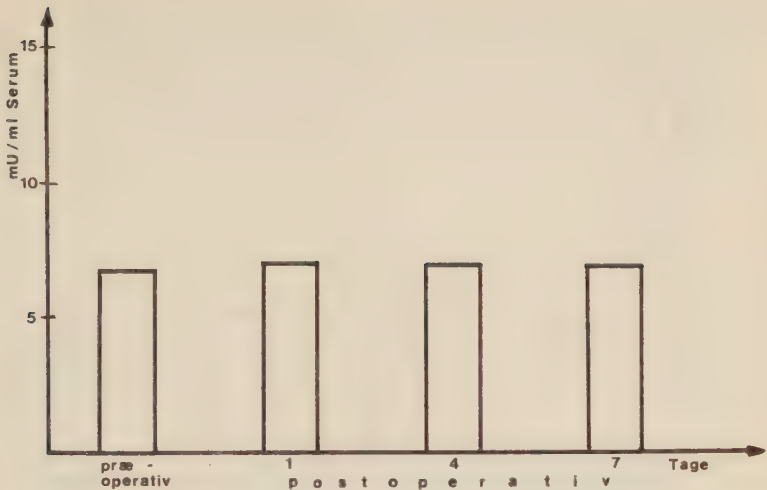


Abb. 6 Der Einfluß der Halothannarkose auf die GPT im Serum, praeoperativ, am ersten, vierten und siebten postoperativen Tag

meisten Fällen während der gesamten Untersuchungsperiode gleich den Ausgangswerten, allenfalls wurden Steigerungen von 0,5 bis 2,0 mU/ml in den Einzelfällen am ersten postoperativen Tag registriert. Am vierten und siebten postoperativen Tag waren die Ausgangswerte bei einer Streuung von $\pm 0,5$ mU/ml wieder erreicht.

Die länger dauernde GPT-Erhöhung bei Halothan könnte auf eine geringfügige Beeinflussung des Leberstoffwechsels hindeuten, die minimale Erhöhung am ersten postoperativen Tag bei Neurolept-Analgesie ist noch nicht weiter zu differenzieren.

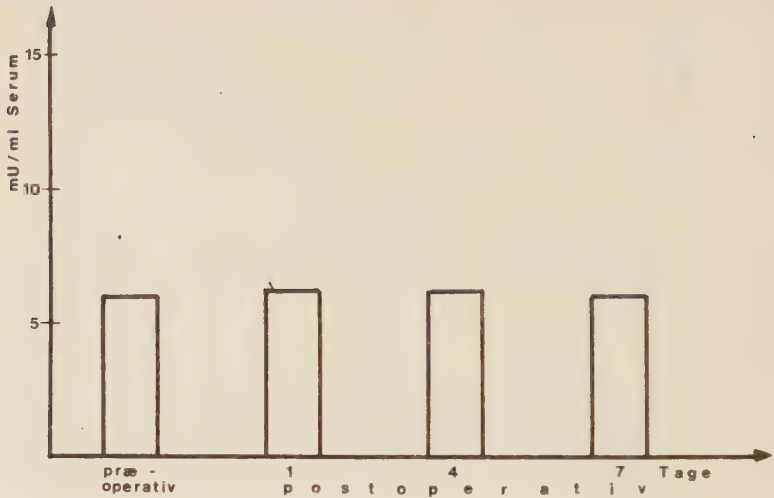


Abb. 7 Der Einfluß der Neurolept-Analgesie auf die GPT im Serum, praeoperativ, am ersten, vierten und siebten postoperativen Tag

GLDH: Da dieses Enzym hauptsächlich in der Leberzelle zu finden ist und nur in den Mitochondrien lokalisiert ist, scheint es besonders gut geeignet zur differentialdiagnostischen Abklärung der hepatischen Ikterusformen und der Leberzellnekrotisierung.

Bei beiden Narkoseverfahren konnten keine pathologischen Werte registriert werden. Bei allen Individuen lagen die Werte im Normbereich,

so daß eine Leberzellnekrose durch Halothan oder Neurolept-Analgesie an unseren Fällen nicht festzustellen war. Auch an den beiden Patienten mit der GPT-Erhöhung lagen die GLDH-Werte im Normalbereich.

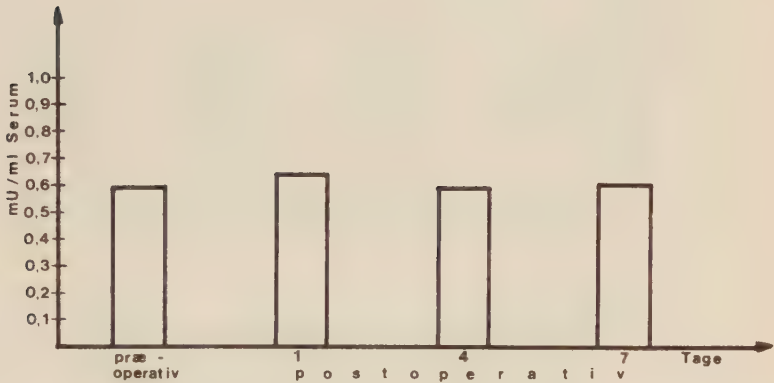


Abb. 8 Der Einfluß der Halothannarkose auf die GLDH im Serum, praeoperativ, am ersten, vierten und siebten postoperativen Tag

Bei den 3 Fällen mit Lebertorerkrankung als auch bei den zwei Patienten, die sich wiederholten Narkoseverfahren unterzogen, zeigte sich, daß die Leberenzyme und die Lebersyntheseleistung nicht gestört war, sondern alle Untersuchungsergebnisse im Normbereich lagen.

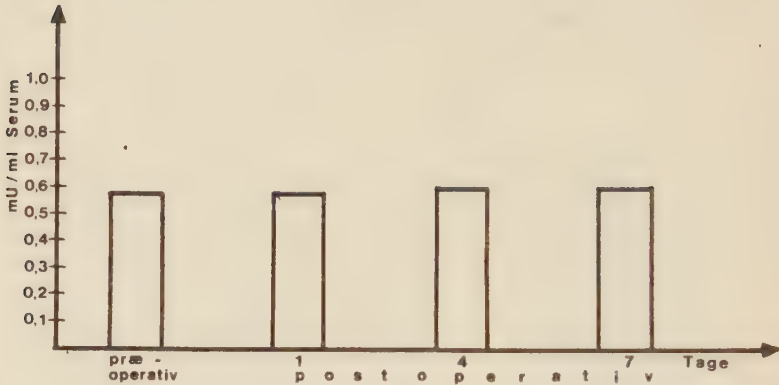


Abb. 9 Der Einfluß der Neurolept-Analgesie auf die GLDH im Serum, praeoperativ, am ersten, vierten und siebten postoperativen Tag

ELEKTROPHORESE: Bei den Synthesefunktionen der Leber zeigte sich keinerlei negative Beeinflussung. Die Albumine fielen je nach Schwere und Dauer des operativen Eingriffes am 1. postoperativen Tag mehr oder weniger ab, stiegen an den darauffolgenden Untersuchungstagen wieder auf die Normwerte an, so daß sich auch hier keine Alteration der Leberfunktion ergab.

ALKALISCHE PHOSPHATASE: Die alkalische Phosphatase lag bei fast allen Fällen im Normbereich. Bei 3 Individuen - die sich alle Extremitätenoperationen

wie Oberschenkelnagelung, Kniegelenksynovektomie und Coxarthroseop. unterzogen - lagen die Werte über 48 mU/ml. Es scheint sich hier jedoch wiederum mehr um eine Änderung der Werte durch Knochenumbauprozesse zu handeln, als um einen Lebereffekt.

PROTHROMBIN: Die Prothrombinwerte wurden bei allen Patienten praeop. mit 100 % gemessen. Am ersten postoperativen Tag fielen in einigen Fällen die Werte bis auf 75 % ab. Bei der Auswertung stellte sich heraus, daß es sich in erster Linie um Fälle handelte, die während des operativen Eingriffes höhere Blutverluste erlitten und zum Volumenausgleich Plasmaexpander erhalten hatten. Am 4. und 7. postoperativen Tag waren auch hier die Werte wieder auf 100 % angestiegen.

Die HÄMATOKRIT-Werte und die HÄMOGLOBIN-Bestimmung dienten lediglich als praeoperative Kontrollwerte im Rahmen der Beurteilung des Gesamtzustandes des Patienten. Sie besitzen jedoch keine weitere Aussagekraft in Bezug auf die Leberfunktion, können hier also unberücksichtigt bleiben.

IV. DISKUSSION

Ausgehend von der in der Literatur immer wieder auftretenden Behauptung einer halothaninduzierten Leberschädigung, wurden in dieser Arbeit Untersuchungen an einem eigenen Patientengut von 47 Personen, 31 männlichen und 16 weiblichen Individuen durchgeführt, von denen 25 Patienten einer Halothannarkose ausgesetzt wurden, 22 Patienten zu vergleichenden Untersuchungen einer Neurolept-Analgesie. In jeder Gruppe unterzog sich ein Patient einer wiederholten Narkose mit dem gleichen Anaesthesieverfahren, ferner wurden zur Kontrolle drei Personen mit Lebererkrankung geführt.

Um eine möglichst objektive Aussage treffen zu können, wurden die verschiedensten Leberfunktions- und Lebersynthese-Tests durchgeführt wie Enzymbestimmungen (GOT, GPT, GLDH), Prothrombin, Serumelektrophorese und alkalische Phosphatase.

Die ermittelten Ergebnisse wurden statistisch mittels t-Test (56) ausgewertet. Es ergab sich bei unseren Untersuchungen - im Gegensatz zu den in der Literatur aufgestellten Angaben - keine Signifikanz, die für eine hepatotoxische Wirkung des Halothans spräche. Wir stimmten in diesen Untersuchungen überein mit einer Anzahl anderer Autoren (2, 4, 5, 16, 19, 22, 24, 37, 38, 48, 49, 51, 52), die ebenfalls keine Leberschädigung durch Halothan feststellen konnten, wenn das Narkoseverfahren lege artis durchgeführt und andere Noxen wie z.B. Hypoxie, latenter bekannter Leberschaden, Sepsis, Infektionen etc. ausgeschaltet wurden.

Bei kritischer Betrachtung der Einzelergebnisse ergaben sich jedoch insofern Unterschiede, daß leichte Normabweichungen beobachtet wurden, die in erster Linie die Leberfermente betrafen, während die Lebersynthesefunktion über die gesamte Untersuchungsdauer keine bleibende pathologische Beeinflussung zeigte.

Lediglich der durch Operation bedingte Eiweißverlust führte am 1. postoperativen Tag zu einem minimalen Abfall der Albumine, der aber am vierten postoperativen Tag bereits wieder ausgeglichen war und auch in den darauffolgenden Untersuchungen keinen weiteren Schwankungen unterworfen war.

Ein ähnliches Bild sahen wir bei den Prothrombinwerten, die nur bei erhöhtem intraoperativen Blutverlust und dadurch erforderlicher Gabe von Plasmaexpandern einen flüchtigen Abfall zeigten, der schon am 4. postoperativen Tag wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt war. Die alkalische Phosphatase demonstrierte lediglich in 3 Fällen einen leichten Anstieg über 48 mU/ml. Diese Erhöhung wurde jedoch nur bei Patienten beobachtet, die sich Extremitätenoperationen mit Knocheneingriffen unterzogen, so daß hier der leichte Anstieg wohl eher auf eine vermehrte Osteoblastentätigkeit zurückzuführen ist, als auf eine Lebererkrankung.

Während bei den vorgenannten Untersuchungen nur in Einzelfällen Abweichungen auftraten, zeigte sich bei den Transaminasen ein etwas anders gelagertes Bild.

Die Leberfermente boten in den meisten Fällen Schwankungen, die sich aber bei den verschiedenen Enzymen

unterschiedlich verhielten. So zeigt die GOT eine größere Schwankungsbreite, die jedoch nur in Einzelfällen den oberen Normbereich überschritten, aber am siebten postoperativen Tag bereits wieder sprunghaft zur Norm zurückgekehrt waren. Bemerkenswert erscheint, daß diese Erhöhung über den Normbereich wiederum nur bei Patienten auftrat, die sich Extremitätenoperationen unterzogen, die fast immer in Blutleere erfolgten, so daß diskutiert werden muß, ob bei der geringen Leberspezifität dieses Enzyms, das neben der Leber vorwiegend in Skelettmuskulatur, Myocard, Erythrocyten etc. zu finden ist, nicht eine Überlagerung durch Fermentfreisetzung durch stauungsbedingtes, direktes Muskeltrauma mit Muskelzelluntergang stattfand.

Wir möchten uns eher für diese Theorie entscheiden als für eine direkte Leberschädigung durch Halothan und möchten darauf hinweisen, daß die einzelnen Fermente wegen ihrer Organunspezifität nur sehr kritisch in Bezug auf ihre Aussagekraft bewertet werden dürfen und möglichst nur solche Enzyme mit großer Leberspezifität berücksichtigt werden sollten bei der Beurteilung einer Hepatotoxizität.

Diese Meinung wurde auch dadurch bestärkt, daß die GPT, die sich leberspezifischer verhält, in beiden Anaesthesieformen keine Signifikanz aufwies.

In fast sämtlichen Fällen zeigte sich unter Halothan höchstens eine nicht bemerkenswerte, geringfügige Aktivitätsvermehrung, die aber die gesamte Untersuchungsperiode überdauerte, evtl. eine ganz langsame Rück-

bildungstendenz aufwies. Nur in 2 Fällen lagen die Werte über der Norm (13,5 und 14,5 mU/ml), so daß in Erwägung gezogen werden muß, daß bei der Betrachtung eines umfassenderen Krankengutes sich eventuell einmal eine Signifikanz ergeben könnte.

Bei den Ergebnissen über Neurolept-Analgesie war nur am ersten postoperativen Tag eine minimale Erhöhung der GPT Werte zu registrieren, am 4. und 7. postoperativen Tag zeigten sich nahezu die Ausgangswerte.

Für die Erhöhung der GPT am ersten postoperativen Tag nach Neurolept-Analgesie konnte bisher noch keine eindeutige Erklärung gefunden werden, während wir bei der längerdauernden Enzymerhöhung unter Halothan eher dazu neigen, eine geringfügige Beeinflussung des Leberstoffwechsels in Betracht zu ziehen.

Das leberspezifischste Ferment, die GLDH, die die sicherste Aussage über eine Leberzellschädigung - und damit einen eindeutigen Hinweis auf einen Leberzellschaden oder Lebernekrotisierung anzeigt, wie er in der Literatur häufig für Halothan behauptet wird - zeigte bei unseren Untersuchungen keinerlei Alteration, weder unter Halothananaesthesie, noch unter Neurolept-Analgesie, sondern bot während der gesamten Untersuchungsperiode ein konstantes Bild. Dies traf auch zu bei allen Enzymbestimmungen für unsere Kontrollpatienten mit Lebervorschädigung und wiederholten Narkosen.

Zusammenfassend ergibt sich bei Betrachtung aller unserer durchgeführten Untersuchungen kein sicherer An-

halt für die in der Literatur gemachten Behauptungen einer halothaninduzierten Hepatotoxizität, da die in der Literatur fixierten und allgemein anerkannten Kriterien einer Hepatotoxizität in keinsten Weise erfüllt sind.

Dieser Begriff beinhaltet nämlich nach KLATSKIN (31) und POPPER et Al. (39) folgende Bedingungen: Ein hepatotoxisches Agens produziert unveränderlich unter entsprechender Dosierung eine Leberschädigung, die Dosisabhängigkeit zeigt. Diese Leberschädigung ist bei fast allen Laboratoriumstieren reproduzierbar und zeigt zwischen Verabreichung des Agens und Eintritt der Leberschädigung eine gewöhnlich kurze Latenzzeit. Die produzierte Leberschädigung ist für alle Individuen identisch und charakteristisch.

Weder bei Halothan noch bei Neurolept-Analgesie sind diese Kriterien erfüllt.

Trotz negativer Untersuchungsergebnisse, fehlender Signifikanz und Nichterfülltsein der Kriterien der Hepatotoxizität kann jedoch auch durch diese Arbeit eine leberschädigende Wirkung nicht mit aller Sicherheit ausgeschlossen werden. Solange sich keine spezifische Untersuchungsmethode finden läßt, die eine "Halothanhepatitis" von einer anderen virus- oder drogeninduzierten Hepatitis abgrenzen und differenzieren kann, solange wird die Behauptung der halothaninduzierten Leberschädigung nicht rehabilitiert werden können.

Ferner wird in letzter Zeit wieder vermehrt das Problem einer Leberschädigung durch einen Sensibilisierungs-

prozess in Form einer AG:AK-Reaktion aufgeworfen (9, 23, 26, 28), wobei sich aber auch bisher für diese Feststellung noch keine sichere und spezifische Nachweismethode gefunden hat, die als Beweis der Behauptung dienen könnte.

Diese Feststellung konnte in der vorliegenden Arbeit weder bestätigt noch widerlegt werden, da das Phänomen einer Sensibilisierung in keinem unserer Fälle beobachtet werden konnte.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der in der Literatur geführten Diskussion über das Problem der Hepatotoxizität von Halothan wurden eigene Untersuchungen an einem Krankengut von 47 Personen (31 männliche, 16 weibliche Individuen) durchgeführt. 25 Patienten unterzogen sich einer Halothan-narkose; vergleichend wurden 22 Patienten gegenübergestellt, die eine Neurolept-Analgesie erhielten.

Die Untersuchungsergebnisse wurden statistisch mittels t-Test ausgewertet. Trotz minimaler Abweichungen von Einzelfällen ergab sich bei Betrachtung des Gesamtbildes keine Signifikanz für eine Leberschädigung in Bezug auf beide Narkoseverfahren.

VI. LITERATUR

1. BABIOR, B.M. and C.S. DAVIDSON:
Postoperative massive Liver Necrosis
The New England Journal of Medicine 276, 645-652 (1967)
2. BECKMANN, V., J.BROHULT and H.REICHARD:
Fluothane. Elevations of Liver-Enzyme Activities in
Serum after Halothane, Ether and Spinal Anesthesias.
Acta anaesth. Scand. 10, 55-63 (1966)
3. BOGER, W.P. und F.J.TORNETTA:
Neuroleptanalgesie und Leberfunktion
Anaesth. u. Wiederbelebung 9, 113-130 (1966)
4. BREITFELLNER, G., J.KRENN, R.KUCHER und R.NEUHOLD:
Leber und Fluothan. Experimentelle Studie zur Ultra-
morphologie und Pathophysiologie der tierischen und
menschlichen Leber.
Zschr. f. Praktische Anaesthesie u. Wiederbelebung
3, 9-46 (1968)
5. BROHULT, J.:
Liver Reaction after Halothane and Diethyl Ether
Anaesthesia.
Acta Anaesth. Scand. 11, 201-220 (1967)
6. BROWN, A.S.:
Die Neuroleptanalgesie mit Haloperidol und Pheno-
peridin als neues Narkoseverfahren für neurochirur-
gische Eingriffe
Anaesthesist 11, 22-25 (1962)

7. BUNKER, J.P.
Final Report of the National Halothane Study
Anesthesiology 29, 231-232 (1968)
8. CARNEY, F.M.T. and A.R. van DYKE:
Halothane Hepatitis. A Critical Review.
Anesthesia and Analgesia 51, 135-160 (1972)
9. CASCORBI, H.F. und J.S. GRAVENSTEIN:
Parenchymschäden nach Halothan und Methoxyfluoran
Anaesthesist 20, 413-416 (1971)
10. CHODOFF, P. and W.H. ROADARMEL:
Neuroleptanalgesie und Anaesthesia
J.Am.A.Nurse Anesthetists 113-115 (1969)
11. DAWSON, B. et Al.:
Fluothane. Hepatic Function Tests. Postoperative
Changes with Halothane or Diethyl Ether Anaesthesia.
Mayo. Clin. Proc. 41, 599-607 (1966)
12. De BACKER, L.J. and D.S. LONGNECKER:
Fluothane. Prospective and Retrospective Searches
for Liver Necrosis Following Halothane Anesthesia.
J.Am.Med.Ass. 195, 157-160 (1966)
13. De BUVITZ, B.B.:
Neuroleptanalgesia for Endoscopic Procedures
J.Am.A.Nurse Anesthetists 116-118 (1969)
14. De CASTRO, J. und P.MUNDELEER:
Die Neuroleptanalgesie.
Anaesthesist 11, 10-16 (1962)

15. DOBKIN, A.B., P.A. PIELOCH, J.S.ISRAEL and F.J.NEVILLE:
Circulatory and Metabolic Effects of Innovar-
Fentanyl-Nitrous-Oxide Anesthesia for Major Abdominal
Surgery in Man.
Anesth. and Analg.. Current Researches 49, 261-267
(1970)
16. FREY, R.:
Halothan und Leberschaden.
Anaesthesist 13, 315-316 (1964)
17. FREY, R.:
Anaesthesie bei Leberschaden. Briefe an den Heraus-
geber.
Anaesthesist 21, 67-68 (1972)
18. GÜRTNER, Th.:
Einfluß der Neuroleptanalgesie auf die Leberfunktion.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 18, 113-116
(1966)
19. HARTUNG, H., H. OEHMIG und H.J.STREICHER:
Histologische und biochemische Ergebnisse tierexpe-
rimenteller Untersuchungen zur Halothanlangzeitwir-
kung.
Anaesthesist 18, 255-257 (1969)
20. HELLNER, H., R.NISSEN und K.VOSSCHULTE:
Lehrbuch der Chirurgie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964, 140-167
21. HENSCHEL, W.F. und H.GELDMACHER:
Besonderheiten der Neuroleptanalgesie im Greisenalter
Anaesthesie und Wiederbelebung 47, 136-144 (1970)

22. HOECHST, Farbwerke:
Halothan-Inhalationsnarkotikum
23. HÜGIN, W.:
Halothan. Eine Übersicht und Bewertung.
Anaesthesist 13, 306-313 (1964)
24. HÜGIN, W.:
Leberschädigung des Anaesthesisten als Berufs-
krankheit.
Anaesthesist 13, 317 (1964)
25. HUGHES, M.:
Five Cases of unexplained Jaundice.
The Medical Journal of Australia 1, 789 (1967)
26. HUGHES, H.C. and C.M.LANG:
Hepatic Necrosis Produced by Repeated Administration
of Halothane to Guinea Pigs.
Anesthesiology 36, 466-471 (1972)
27. JAKOBSON, E., H.NAGSHIMA, N.SHAH and H.L.FRANK:
Neurolept Anesthesia for Open Heart Surgery. A
Comparative Study of 400 Patients.
Anaesthesist 18, 1-25 (1969)
28. JANSEN, H.H., B.BREHMER, K.H.GRÖZINGER und H.STOECKEL:
Akute postoperative Leberschäden unter besonderer
Berücksichtigung des Halothans
Langenbecks Arch. klin. Chir. 317, 96-116 (1967)
29. KAMPFERER, J.M.:
Prinzipielle und praktische Überlegungen zur Neuro-
leptanalgesie
Anaesthesist 11, 25-28 (1962)

30. KANIAK, J. and R.SUCHNICKA:
Anaesthesia with Droperidol and Fentanyl. Treatment
of Myocardial Infarction with Agents Used in Type
II (NLAI) Neuroleptanalgesia.
Polish Medical Science and History 12, 79-83 (1969)
31. KLATSKIN, G.:
Introduction: Mechanisms of Toxic and Druginduced
hepatic injury.
In: Toxicity of Anesthetics. Edited by BR Fink
Baltimore Williams & Wilkins Company 159-175 (1968)
(zit.n.8.)
32. LUCZAK, J., K.BRODINSKA and A.SKUBISZYNSKA:
Neuroleptanalgesia II in recent myocardial infarction
Polish Medical Jorunal 8, 1297-1300 (1969)
33. MADJIDI, A.:
Die Neuroleptanalgesie.
Inaugural-Dissertation 1962 Mainz
34. MARX, G.F. and Ass.:
Unsuspected Infectious Hepatitis in Surgical Patients
J.A.M.A. 205, 793-795 (1968)
35. NILSON, E.:
Erfahrung mit der Neuroleptanalgesie
Anaesthesist 11, 17-20 (1962)
36. PEARCE, C., W.J.R.HYENBROK and O.J.THIGE:
Liver Damage Due to Halothane.
Surgery, Gynecologie & Obstetric 123, 958 (1966)

37. PICHLMAYR, J. und R. PICHLMAYR:
Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan.
Anaesthesist 13, 293-302 (1964)
38. PINTER, A. und M. TEKERES:
Einige Bemerkungen über die Leberschädigende Wirkung des Halothan.
Anaesthesist 19, 303-306 (1970)
39. POPPER, H. and Ass.:
Druginduced Liver Disease
Arch. Intern. Med. 115, 128-136 (1965)
40. REES, K.R. and A.J. ZUCKERMANN:
Lack of Toxicity of Halothane on differentiated Liver Cell Cultures.
Brit. J. Anaesth. 39, 857-860 (1967)
41. RITTMAYER, P. und K. SCHILLING:
Befunde nach isolierter Perfusion der Leber mit Halothan
Anaesthesist 15, 157-160 (1966)
42. SCHATTENFROH, C., W. DAU, E. SEEGER und H. SEEGER:
Der postoperative Ikterus
Brun's Beitr. klin. Chir. 216, 289-301 (1968)
43. SCHELLENBERGER, A., A. DOENICKE and Th. GÜRTNER:
klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Leberbelastung nach Neuroleptanalgesie
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 18, 8-16 (1966)

44. SCHELLENBERGER, A., A. DOENICKE und Th.GÜRTNER:
Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei lang-
dauernden Operationen an Leberkranken.
Klinik und Fortschritte 143-149 (1967)
45. SCHERER, O. und W.WEIGAND:
Fehler und Gefahren. Zur Toxizität von Hexafluor-
-1,2-dichlorcyclobutan, einer Begleitsubstanz im
Halothan.
Anaesthesist 13, 313-314 (1964)
46. SCHOLLER, K.L., H.E.KÖHNLEIN und R.CARSJENS:
Über den Einfluß verschiedener Narkosemittel auf die
Enzymaktivitäten des menschlichen Serums
Anaesthesist 14, 293-296 (1964)
47. SHOROW, J.S. und G.G.SHDANOW:
Narkose und Leberbelastung-Histiochemische Tierver-
suche
Münchener Med.Wschr. 111, 1574-1579 (1969)
48. STARK, G. und B.CLAUDE:
Der Einfluß der Narkose auf die Transaminasen (GOT,
GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) im Serum.
Anaesthesist 13, 38-40 (1964)
49. STOFFREGEN, J.:
Inhalationsnarkose.
Z.prakt.Anaesth. u. Wiederbelebung 3, 89-96 (1963)
50. SUBCOMMITTEE on the National Halothan Study of the
Committee on Anesthesia, National Academy of Science-
National Research Council: Summary of the National
Halothan Study
J.A.M.A. 197, 775-788 (1966)

51. TARROW, A.B.:
Übersicht über Halothan
Anaesthesist 10, 146-151 (1961)
52. TARROW, A.B.:
Halothan und Leber.
Anaesthesist 13, 317 (1964)
53. TORNETTA, F.J. and W.P. BOGER:
Liver Function Studies in Droperidol-Fentanyl
Anesthesia.
Anesth. and Analg., Current Researches 1964
54. TREY, C. and Ass.:
Fulminant Hepatic Failure. Presumable Contribution
of Halothane.
The New England Journal of Medicine 279, 798-801
(1968)
55. VIRTUE, R.W. et Al.:
Observation during experimental and clinical Use of
Fluothane
Anesthesiologie 19, 478-487 (1958)
56. WEBER, E.:
Grundriß der Biologischen Statistik.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1967
57. WILBERT, L. und W. CREUTZFELD:
Wiederholter Ikterus mit tödlicher Lebernekrose nach
zweimaliger Halothan-Narkose.
Dtsch.med.Wschr. 92, 598-600 (1967)

VII. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

- Abb. 1 Beispiel eines Narkoseprotokollauszuges mit Anaesthesieverlauf für eine Halothan Narkose
- Abb. 2 Beispiel eines Narkoseprotokollauszuges mit Anaesthesieverlauf für eine Neurolept-Analgesie
- Abb. 3 Statistische Auswertung von GOT und GPT unter Halothan und NLA nach dem t-Test
- Abb. 4 Der Einfluß der Halothan-Narkose auf die GOT im Serum praeoperativ, am 1., 4. u. 7. postop. Tag.
- Abb. 5 Der Einfluß der Neurolept-Analgesie auf die GOT im Serum, praeoperativ, am 1., 4. und 7. postop. Tag
- Abb. 6. Der Einfluß der Halothannarkose auf die GPT im Serum, praeoperativ, am 1., 4. u. 7. postop. Tag.
- Abb. 7. Der Einfluß der NLA auf die GPT im Serum, praeop., am 1., 4. u. 7. postop. Tag
- Abb. 8 Der Einfluß der Halothannarkose auf die GLDH im Serum, praeop., am 1., 4. u. 7. postop. Tag
- Abb. 9 Der Einfluß der NLA auf die GLDH im Serum, praeop., am 1., 4. u. 7. postop. Tag.

Tab. 1 Aufgliederung der beiden Narkoseverfahren
 - Halothananaesthesia und Neurolept-Analgesie -
 nach Alter der Patienten.

Tab. 2 Aufgliederung der beiden Narkoseverfahren
 - Halothananaesthesia und Neurolept-Analgesie -
 nach Art des operativen Eingriffs.

Herrn Professor Dr. R. Frey gilt an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank für die Überlassung des Themas und für seinen stets aufgeschlossenen Rat.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. H. Menzel für seine wertvollen Hinweise, die er mir zu meiner Arbeit gab.

Herrn Professor H. Langendorf bin ich zu großem Dank verpflichtet für die großzügige Mithilfe durch die Überlassung seines klinischen Labors.

Herrn Dr. E.W. Scheidt danke ich für die statistische Beratung.

Lebenslauf

Am 5. April 1945 wurde ich als zweiter Sohn des Drogisten Joachim Gruh und seiner Ehefrau Viktoria Louise, geb. Grubinski, in Leer/Ostfriesland geboren.

Nach fünf Grundschuljahren besuchte ich das Gymnasium für Jungen in Leer, entschied mich in der neunten Klasse für den humanistischen Zweig und legte hier am 22. Februar 1966 die Reifeprüfung ab. Im gleichen Jahr wurde ich zum Sommersemester in der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Studienfach Medizin immatrikuliert.

Hier legte ich 1967 die naturwissenschaftliche und 1968 die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ab. Nach dem Physikum beantragte ich die Zulassung in der Zahnmedizinischen Fakultät zum Zweitstudium, wo ich nach drei Semestern die zahnärztliche Vorprüfung bestand.

Im Jahre 1971 bestand ich mit der Note "sehr gut" das Medizinische Staatsexamen, anschließend promovierte ich zum Doktor der Medizin über das Thema "Begleitmißbildungen bei Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten". Nach Beendigung des zahnmedizinischen Studiums beabsichtige ich Kieferchirurg zu werden.

Universitätsdruckerel Mainz GmbH